FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1960

THÈSE

N° 938

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

Jean Bernard POCHY

né le 15 Janvier 1934 à AVIGNON (Vaucluse)

Présentée et soutenue publiquement le :

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES SYNDROMES CHOLERIFORMES POST-OPERATOIRES

Président : Mr. R. FASQUELLE, Professeur.

ÉDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE - PARIS-Ve

1960

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549219_0028

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1960

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

Jean Bernard POCHY

né le 15 Janvier 1934 à AVIGNON (Vaucluse)

Présentée et soutenue publiquement le :

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES SYNDROMES CHOLERIFORMES POST-OPERATOIRES

Président : Mr. R. FASQUELLE, Professeur.

ÉDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE - PARIS-Ve

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

PROFESSEURS

18-1-60

18-1-60

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Aubin (A.), Bénard (H.), Brocq (P.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Chevallier (P.), Debré (R.), Donzelot (E.), Gastinel (P.), Guillain (G.), Halphen (E.), Harvier (P.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Laubry (C.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Loeper (M.), Marion (G.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis, Richet (C.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYEN . . . . . **Léon BINET.**
Membre de l'Institut

ASSESSEUR. . . . . . **Jean VERNE.**

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	CORDIER (G.)
» (Prof[r] à titre personnel)	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie	FASQUELLE (R.)
Biochimie médicale	JAYLE (M. F.)
» » (Prof[r] à titre personnel)	SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
» » (Prof[r] à titre personnel)	BOURLIÈRE (F.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique carcinologique chirurgicale (Inst. G. Roussy)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales — Beaujon	SICARD (A.)
Cliniques chirurgicales — Cochin	QUÉNU (J.)
Cliniques chirurgicales — Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
Cliniques chirurgicales — Saint-Antoine	GOSSET (J.)
Cliniques chirurgicales — Salpêtrière	MOULONGUET (P.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	GAUDART-D'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (St-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Ste-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	ALAJOUANINE (T.)
Cliniques médicales — Boucicaut	LENÈGRE (J.)
Cliniques médicales — Broussais	SOULIÉ (P.)
Cliniques médicales — Cochin	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Cliniques médicales — Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
Cliniques médicales — Pitié	DREYFUS (G.)
Cliniques médicales — St-Antoine	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hotel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales — Foch (Suresnes)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Laribolsière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (St-Vincent-de-Paul)	LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie Sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec)	BERNARD (E.)
Clinique psychiatrique infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	SÉNÈQUE (J.)
Clinique thérapeutique médicale (St-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique urologique (Cochin)	FEY (B.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Laribolsière)	SÈZE (S. de)
Histologie	VERNE (J.)

	MM.
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
— — (Profr à titre personnel)	DEPARIS (M.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIÉDELIÈVRE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE (R.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P.)
Pathologie et thérapeutique générales	GARCIN (R.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
» (Profr à titre personnel)	LÉVY (Mlle J.)
Physiologie	BINET (L.)
» (Profr à titre personnel)	BARGETON (D.)
Physique médicale	DOGNON (A.)
» » (Profr à titre personnel)	DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	LÉGER (L.)
Thérapeutique	BROUET (G.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAITRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.
Anatomie	CABROL (C.) COUINAUD (C.) OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch. BUSSER (F.) GOUYGOU (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie	NÉVOT (A.) pr. s. ch. BARBIER (P.) CHRISTOL (D.) TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.), pr. s. ch. POLONOSKI (J.), m. conf.
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	PLAS (F.)
Carcinologie	DENOIX (P.) MATHE (G.)
Dermato-Syphiligraphie	DUPERRAT (B.)
Electro-Radiologie	LEDOUX-LEBARD (G.)
Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.), pr. s. ch.
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.)
Histologie	COUJARD (R.) pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)
Hydrologie	CORNET (A).
Hygiène	BOYER (J.), pr. s. ch. CORRE-HURST (Mme L.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.) DUPONT (V.)
Médecine légale	DEROBERT (L.), pr. s. ch. HADENGUE (A.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neurologie	LHERMITTE (F.)
Obstétrique	GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) THOYER-ROZAT (J.)
Ophtalmologie	BRÉGEAT (P.) SARAUX (H.)
Orthopédie	JUDET (R.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.)
Parasitologie	BRUMPT (L.C.), pr. s. ch. CHABAUD (A.)
Pathologie chirurgicale	BARCAT (J.) BINET (J.-P.) CAUCHOIX (J.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GERMAIN (A.) LAURENCE (G.) agr. par. LORTAT-JACOB (J.-L.) LOYGUE (J.) MERCADIER PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale	CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LŒPER (J.) MAURICE (J.) RICHET (G.)
Pathologie médicale	AUSSANNAIRE (M BOUR (H.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISSAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CASTAIGNE (P.), m. conf. CATINAT (J.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) FREZAL (J.) HOUSSET (E.) LAROCHE (Cl.) LESOBRE (R.) MACREZ (C.) NICK (J.) PEQUIGNOT (H.) m. conf. ROYER (P.) WOLFROMM (R.)

	MM.
Pédiatrie-Puériculture	JOSEPH (R.) MANDE (R.) ROZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) ROSSIER (A.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.) LECHAT (P.)
Physiologie	PARROT (J.), pr. s. ch. DEJOURS (P.)
Physique médicale	GOUGEROT (L.), m. conf. pr. s. ch. KELLERSHOHN

	MM.
Pneumo phtisiologie	KREIS (B.)
Psychiatrie	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile	DUCHÉ (D.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)
Stomatologie	CERNÉA (P.) CHAPUT (Mme A.), m.c. agr GRELLET (M.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.) LAMOTTE (M.)
Urologie	QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

	MM.
Anatomie	DEBEYRE
Clinique chirurgicale	ABOULKER (P.) AMELINE (A), pr. s. ch. HUGUIER (J.) OLIVIER (C.) PADOVANI (P.) POILLEUX (F.) ROUX (M.) VERNE (J.-M.)
Clinique médicale	BOUDIN (G.) CONTE (M.) DOMART (A.) PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.) TURIAF (J.)

	MM.
Clinique obstétricale	GRASSET (J.) LEPAGE (F.) MAYER (M.) RAVINA (J.)
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P.) OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	MADURO (R.)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)
Médecine légale	GAULTIER

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch
Biochimie médicale	ETTORI (J.) Pr. à t. pers.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Secrétaires	Mme BEURLAND (H.), Mlle CHAINTREUIL (G.), Mlle HURÉ (A.)
Conservateur en Chef	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), GOICHON (A-M.)
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles LAURENT (H.,), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considerées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR FASQUELLE

Professeur de Bactériologie

qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de
cette thèse.

A Monsieur le Docteur DES MESNARDS

qui nous a inspiré le sujet
de cette thèse.

I. INTRODUCTION

Les observations de syndromes cholériformes ont paru se multiplier ces dernières années, et leurs relations étiologiques avec un traitement antibiotique sont assez fréquentes pour que la responsabilité de cette chimiothérapie ait pu être mise en cause.

Si ce type d'accident est susceptible d'apparaitre dans des cas médicaux, il semble particulièrement favorisé par l'intervention chirurgicale, qui souvent concerne le tractus digestif.

Enfin, dans la grande majorité des cas, on a isolé un staphylocoque doré, et l'antibiothérapie avait consisté en administration de cyclines; pourtant, ici encore on trouve des exceptions, un Coli ayant pu être en cause, et la mycothérapie a pu s'adresser à la pénicilline et à la streptomycine.

Cette rapide énumération a pour but de montrer que la question des syndromes cholériformes n'est pas aussi simple qu'on pourrait le croire à priori, le rôle des divers facteurs présents pouvant être discuté.

C'est pourquoi, sur le conseil de Monsieur le Docteur DES MESNARDS, qui a bien voulu attirer notre attention sur la question des syndrome cholériformes graves post-opératoires, en nous donnant l'occasion de suivre un cas personnel, nous avons décidé de consacrer notre thèse à l'exposé d'une observation très typique, et aussi, à la discussion pathogénique de cette sorte de complication.

Mais nous ne nous bornerons évidemment pas à des considérations théoriques et stériles, et nous chercheront également les moyens pratiques, curatifs et préventifs, de lutter

contre un accident redoutable, grevé, selon certains auteurs, d'une mortalité de 80% (Ch. DEBRAY). Accident heureusement rare, bien que son incidence soit très diversement interprétée. Sur l'ensemble des cas survenus chez des sujets traités par l'auréomycine, la tétracycline, la terramycine, on a parlé de 9 syndromes cholériformes sur 200 malades, ou encore de 6 cas sur 1.200 traitements. Bien que très éloignés l'un de l'autre, ces chiffres paraissent encore anormalement élevés.

Nous limiterons la présente étude aux syndromes cholériformes survenus dans les suites opératoires de malades traités soit avant, soit après seulement l'intervention par les antibiotiques, ceux-ci pouvant être non seulement les cyclines, mais les mycothérapiques polyvalents, pénicilline, streptomycine, comme dans notre propre cas.

Notons que quelque soit l'antibiotique en cause, quelque soit le germe pathogène isolé, quelques soient enfin les circonstances étiologiques d'apparition du syndrome cholériforme malades médicaux ou opérés, le tableau clinique est toujours identique à lui-même; aussi nous bornerons-nous à l'esquisser ici très brièvement sans lui consacrer d'autres développements ultérieurs ; notre observation l'illustre d'ailleurs parfaitement :

Après deux à quatre jours de traitement mycothérapique, apparait une diarrhée d'abord banale, mais rapidement extrêmement abondante, avec 20-40 selles liquides par 24 heures, entrainant une déperdition hydrique énorme, de 3 à 5 litres et davantage, et une fuite électrolytique importante. L'état général s'effondre, devient rapidement gravissime et si un traitement n'est pas immédiatement mis en oeuvre, la mort survient en quelques heures ou quelques jours.

Traitement symptomatique d'urgence, avec réhydratation massive, administration contrôlée des différents électrolytes perdus, réanimation et protection par les extraits surrénaux, les dérivés cortisoniques, les neuroleptiques, mais aussi traitement étiologique luttant contre le germe responsable, le plus souvent un staphylocoque pathogène, encore sensible à l'érythromycine.

Il semble que grâce à cette dernière, la gravité du syndrome cholériforme post-opératoire aille en s'atténuant, et que nous puissions considérer comme périmée cette pessimiste opinion émise par J. HEPP en 1956 : "La préparation par les antibiotiques d'un malade à une intervention chirurgicale pose un véritable cas de conscience ; tous les chirurgiens ont perdus des malades dans ces circonstances." . . .

-cOo-

Le cas que nous rapportons ne représente qu'une pierre ajoutée à un édifice déjà important ; mais nous savons que les acquisitions médicales ne se font que grâce à la somme des observations recueillies individuellement. Si donc il n'y a plus grand' chose à ajouter à l'aspect clinique du syndrome cholériforme post-opératoire, il reste, nous a-t-il semblé, à en discuter encore le mécanisme étiopathogénique, et par voie de conséquence, à en préciser les moyens de prévention et de traitement.

Avant d'arriver au coeur même de ce sujet, nous aurons à rappeler les cas antérieurement signalés, dont les premiers remontent bien avant l'ère antibiotique (1910), et que nous exposerons dans un "Historique". Viendra ensuite la description de notre observation. Ces divers éléments nous permettront d'aborder la discussion pathogénique, rôle des antibiotiques, de leur structure chimique, de leur voie d'administration et de leur posologie;

- Rôle de l'acte opératoire proprement dit, importance du siège digestif de l'intervention.

- Rôle enfin du germe pathogène et de sa toxine.

La diversité de ces divers facteurs, l'analogie du tableau bioclinique avec celui du syndrome cholériforme du nourrisson, ont fait proposer l'éventualité d'un mécanisme neurotoxique sur lequel nous aurons à discuter, hypothèse qui peut avoir des incidences sur la conduite thérapeutique.

C'est à celle -ci enfin, sous son angle curatif et aussi préventif, sous ses effets à but symptomatique et à but étiologique que nous consacrerons le dernier chapitre de ce travail.

-o-o-o-c-o-

II - HISTORIQUE

Que les antibiotiques représentent un facteur favorisant, déclenchant même, dans l'apparition du syndrome cholériforme, post opératoire en particulier, le fait est hors de discussion, et parait bien établi par la multiplication des cas depuis l'ère mycothérapique.

Cependant ce type d'accident est connu et décrit depuis au moins un demi-siècle, par conséquent bien avant l'emploi des antibiotiques. C'est ainsi qu'en 1910, MERCADE signalait dans un travail consacré à : "La période post-opératoire", une diarrhée post-opératoire observée surtout chez les sujets débilités. Complication parfois très sérieuse, parceque très tenace. MERCADE l'explique par le fait que "L'intestin perd de son alcalinité, et que le contenu intestinal n'étant plus suffisamment neutralisé, provoquerait une diarrhée opiniâtre qui en impose parfois pour une " veritable intoxication". MERCADE traite ce type d'accident par l'administration d'alcalins en abondance, par voie buccale et par voie intra-veineuse. Mais il s'agit habituellement d'accidents réversibles, les formes graves et mortelles demeurant exceptionnelles.

Pourtant FINNEY, en 1893, avait décrit un cas d'entérocolite mortelle dix jours après une résection pylorique et une gastro-entérostomie pratiquée pour une obstruction pylorique bégnigne.

PENNER et BURNHEIM, en 1939, ont fait une revue de la littérature sur l'entérocolite post-opératoire aigüe et ont eux mêmes relevés 40 observations d'entérite ulcéro-nécrotique pseudo-diphtérique, de colite et d'entérocolite signalées lors de vérifications nécropsiques faites en 1929 et 1939 au Mt. Sinai Hospital de New York. Ces lésions étaient apparues à la suite d'opérations abdominales, parfois aussi après une lobectomie et enfin chez des brulés graves.

Entre 1940 et 1947, DIXON et WEISMANN ont réuni 23 cas d'iléocolite pseudomembraneuse mortelle dans des états médicaux et chirurgicaux ; le tableau clinique a toujours été un collapsus circulatoire d'évolution rapide, avec hyperthermie, diarrhée, ballonnement abdominal et vomissements.

Un tableau analogue a été signalé en 1952 par KLECKNER et BARGEN dans 14 cas sans notion d'intervention chirurgicale récente. Cependant, l'apparition post-opératoire du syndrome est de plus en plus soulignée, et DIXON en 1948 considère l'entérite pseudo-membraneuse aigüe comme une complication de la chirurgie intestinale.

En France, c'est surtout JANBON et ses collaborateurs qui, à partir de 1952, attirent l'attention sur les accidents cholériformes de la terramycine en particulier, mais en dehors de tout acte chirurgical. La même année, HILSABECK en Amérique, MEIER en Suisse, signalent des collapsus post-opératoires mortels à forme cholériforme à la suite d'interventions chirurgicales digestives préparées ou traitées par les antibiotiques, terramycine surtout. Puis viennent des cas de syndromes cholériformes post-opératoires signalés en 1953 par WILLIAMS, par WAKE, FIELD, par FAIRLIE et KENDALL qui avaient utilisé comme antibiotique la pénicilline et la streptomycine.

TERPLAN en 1953 incrimine directement le staphylocoque et l'emploi des antibiotiques tandis que DEARING indique les bons effets de l'érythromycine. L'entérite staphylococcique mortelle décrite chez l'enfant par CRAMER et ROSSI, toujours en 1953 a été secondaire à l'emploi de la chloromycétine et de la terramycine, sans intervention chirurgicale. WILLIAMS, VARAY SPEARE, puis MONNET et VIALA décrivent des cas médicaux, tandis que FASQUELLE enrichit la question de la "Biologie du Staphylocoque" en 1955.

Nous laisserons de côté les syndromes cholériformes de l'antibiothérapie à but médical, pour envisager, parmi les observations récentes, celles qui concernent des accidents post-opératoires, le plus souvent en présence d'une mycothérapie, mais parfois aussi sans elle.

COUINAUD a vu apparaitre un syndrome cholériforme dans les suites d'interventions chirurgicales fort diverses ; DENIS signale des cas de diarrhée post-opératoire aigüe et mortelle à la suite de prostatectomies (cas inédits).

HELMER , de Vienne, a rapporté en 1954 des cas d'entérocolites post-opératoires aigües tandis qu'en France, DES MESNARDS, DE TRAVERSE, BESSON et leurs collaborateurs consacraient aux syndromes cholériformes graves post-opératoires d'importantes publications. PETTET et JUDD en 1955 pensent que la chirurgie intestinale chez des sujets traités par les antibiotiques est un facteur prédisposant au syndrome cholériforme. JONASSEN et FIERST proposent un traitement de l'entérocolite pseudomembraneuse post-opératoire avec état de choc et décrivent un cas de guérison (1955) FOWLER apporte dès observations personnelles, THAYSEN des cas mortels ; SURGALLA toujours en 1955 étudie l'entérotoxine produite dans les entérites post-mycothérapiques par le staphylocoque. PESTEL insiste sur l'importance du traitement préventif du syndrome ; DE VERNEJOUL fait en 1956 une mise au point du syndrome cholériforme post-opératoire dont HULTBORN décrit un nouveau cas. FERRY, HUGHIER, GOSSET, SOUPAULT, S. BLONDIN, QUENU, R. MONOD, discutent à l'Académie de Chirurgie des diarrhées graves post-opératoires consécutives à l'usage des antibiotiques ; citons encore le cas de TURNBULL Jr. publié en 1957, l'étude d'ensemble de CHALNOT et GILLE sur le syndrome cholériforme en chirurgie digestive, de la même année et la toute récente étude bactériologique de ERIKSEN et DONS qui montrent la fréquence de la résistance du staphylocoque à la pénicilline et à la streptomycine en chirurgie.

La diversité étiologique de ces cas souligne, nous l'avons déjà indiqué plus haut, le partage certain de la responsabilité pathogénique du syndrome cholériforme entre diverses influences. Lorsque celles-ci sont unies, comme c'est le cas en chirurgie digestive, avec mycothérapie péri-opératoire, et utilisation, dans celle-ci des cyclines, les risques de voir survenir cette redoutable complication s'accroissent évidemment considérablement.....

-o-o-o-o-o-o-

III - OBSERVATION

Madame PAU..., âgée de 53 ans, entre à l'Hopital Croix Saint Simon le 1er mars 1954 avec le diagnostic de cancer de la petite courbure, s'accompagnant de vomissements. La lésion est suivie radiologiquement depuis quatre ans, et a été traitée médicalement.

Il existe en outre chez cette malade une hypertension artérielle à 20-10, avec séquelles minimes d'une hémiplégie capsulaire gauche survenue quelques années auparavant ;

- deux volumineux reins polykystiques ;
- un foie également polykystique découverte d'intervention.

- Les examens pré-opératoires donnent :

Globules rouges	4.020.000
Leucocytes	6.000
Hémoglobine	80 %
Valeur globulaire	0,99
Urée sanguine	0,60
Glycémie	0.97
Protides totaux	71g,50
Temps de saignement	2,30 minutes
Temps de coagulation	6,00 minutes

La préparation pré-opératoire ne comprend que 12 comprimés par jour pendant quatre jours de GANIDAN, et aucun antibiotique.

L'intervention a lieu le 5 mars 1954, (Mr. DES MESNARDS) et montre une infiltration de la région angulaire de la petite courbure, sans adhérences postérieures ; sur la coronaire on trouve un tout petit ganglion. Le foie est bourré de kystes de volume variant entre une tête d'épingle et un grain de raisin. Les reins polykystiques vus à travers le péritoine sont du volume des deux poings. On pratique une gastrectomie subtotale type HOFFMEISTER-FINSTERER.

L'examen histologique, (Dr. GOUYGOU) devait donner :

Pour le fragment gastrique : un épithélioma ulcériforme caractérisé par une transformation néoplasique étendue de la muqueuse superficielle avoisinante : épithélioma de type Brünnerien.

Pour le petit ganglion coronaire : des lésions inflammatoires sub-aigües avec disparition des centres germinatifs et réticulose des sinus, mais sans envahissement néoplasique.

Les suites opératoires sont simples pendant les trois premiers jours ; un bilan des ingesta (liquides par voie intra-veineuse puis par voie buccale) et des excreta (aspiration, urines, perspiration insensible) reste positif, + 650, + 350, +990. Pendant ces trois jours, le malade est sous aspiration continue par sonde mise dans le moignon gastrique . et elle reçoit 3 litres de sérum glucosé par jour en perfusion intra-veineuse, avec adjonction de sérum salé hypertonique, 4g par litre ; des vitamines, enfin, des antibiotiques :

- Pénicilline 2 millions d'unités,
- Streptomycine 2g par jour.

La diurèse se maintient, 750g le premier jour, 950 le second, 1,260 le troisième. Après une poussée à 38°6 le soir du deuxième jour, la température redescend à 37°4 le soir du troisième jour. Il n'y a pas de ballonnement, la malade émet quelques gaz et l'on supprime l'aspiration duédénale.

C'est au quatrième jour qu'apparait une diarrhée cholériforme . L'émission au 24 heures de 850g. de liquide vert noirâtre nauséabond entraine, malgré une perfusion de 2,500g. et la prise buccale de 100g., un bilan négatif à -1,500, puisque les pertes sont alors de 1,750g d'urines, 1,500g de perspiration insensible et de 850g de diarrhée cholériforme.

Le déficit s'aggrave dans la nuit du 9 au 10 mars, soit au 4-5ème jour post-opératoire, par intensification de la diarrhée. Les ingesta totalisent en effet 7,085g (300g de sang, 5,000g de sérum glucosé, 1,000 de subtosan, 785 de liquide per os) alors que les excreta sont de 10,750, avec 6,700g pour les selles, 1,250 pour les urines, 1,300 pour l'aspiration qui a été promptement rétablie, 1,500 pour les pertes insensibles ; le déficit est donc de : - 3,665. En même temps, la situation devient dramatique du fait d'un collapsus brutal, T.A. imprenable, pouls filant, faciès grippé, refroidissement et cyanose des extrémités, hyperthermie à 40°3.

Et enfin diarrhée liquide, profuse, verdâtre, d'odeur putride, contenant de longs rubans blanchâtres.

Les antibiotiques, poursuivis jusque là sont supprimés ; pensant à une diarrhée staphylococcique , on veut donner de l'érythromycine qu'on ne peut se procurer. On est donc réduit à une thérapeutique symptomatique de réhydratation, difficile d'ailleurs étant donné les antécédents de la malade, T. A. labile et oedèmes malléolaires. Le traitement suivant est entrepris d'urgence :

1°) - Adrénaline intra-veineuse et en perfusion, extraits corticaux-surrénaux, oxygénothérapie sous masque 4 litres/minute ;

2°) - Refroidissement par cinq vessies de glace ;

3°) - Réhydratation par perfusion intra-veineuse continue et rapide, de sang, subtosan, sérum glucosé ; l'aspiration est rétablie une heure sur trois, la malade boit de l'eau lactosée contenant alternativement une ampoule de lactophilus et de vivacidol ; en quelques heures, le collapsus est jugulé, la température est à 36°, la T. A. à 13/5, le pouls à 112.

En même temps, le déficit s'atténue, les ingesta étant de 3. 500, avec 400 de sang, 500 de subtosan, 1. 900 de sérum glucosé et 750 de boisson, les excréta de 5. 950, avec 2. 600 de selles 750 d'aspiration, 1. 600 d'urine et 1. 000 de pertes insensibles, la balance est encore négative, mais pour la dernière fois à - 2. 400.

Les jours suivants, le volume des liquides perfusés est basé sur le volume perdu et la tension artérielle, les electrolytes étant donnés en fonction de la valeur du Delta corrigé par rapport à l'urée.

Delta	-0°63°	Urée	0,86	(
corrigé	-0°61	Cl Gl	1,77	) R=0,58
		Cl Pl	3,05	(

Les excréta intestinaux diminuent dans les jours qui suivent le bilan est en regard des Delta corrigés.

DATE	DELTA	EXCRETA TOTAUX	URINES	EXCRETA INTESTINAUX
10 mars	- 0°61	5. 950	1. 600	2. 600
11 mars	- 0°525	4. 200	1. 800	650
12 mars	- 0°55	3. 600	1. 250	1. 100
13 mars	- 0°58	3. 290	1. 050	990
14 mars	- 0°58	3. 100	1. 000	1. 000
15 mars	- 0°54	4. 000	1. 650	50

Pour cette même période, le bilan excreta-ingesta est devenu positif, passant de - 375 le 11 mars à + 1. 270 le 12, à + 570 le 13, à + 182 le 14, à + 1. 624 le 15, mais - 265 le 16 ; cependant la rechute redoutée ne s'est pas produite, et la malade est très améliorée, avec des selles dorénavant pâteuses, encore qu'abondantes.

L'examen du liquide intestinal a été pratiquée à plusieurs reprises par le Docteur LAVERGNE et le Docteur GOUYGOU.

Au cinqième jour post-opératoire, le 10 mars, le liquide contenait des parcelles purulentes, de nombreuses cellules épithéliales, des poly et hématies altérés.

FLORE : Entérocoque (??) 90%
Colibacille (??) 10%.

Cependant l'abondance des germes reste inférieure à la normale. Malheureusement on ne recherche pas de staphylocoque doré sur milieux spéciaux.

Le liquide intestinal contient en outre de longs rubans blanchâtres constitués par de fausses membranes fibrineuses de texture très lâche, renfermant des polynucléaires et des cellules altérées et de rares hématies.

Un nouvel examen, le 13 mars, de selles recueillies par drain dans le rectum, donne les résultats suivants :

1° - Résidus de la digestion :

Examen direct : absence d'anomalies.

2° - Examen bactériologique :

a) - gram : nombreux cocci gram + type staphylcoque ;
La flore gram-négative est constituée par des bacilles gram-négatif coliformes.

b) - Cultures : de nombreuses colonies de staphylocoque doré fermentant la mannite, d'un bacille gram-négatif et d'un entérocoque.

L'antibiogramme enfin, était intéressant à connaitre toujours le 13 mars il montrait que le staphylocoque était sensible à la chloromyécétine et à l'érythromycine, le coli étant résistant à tous les antibiotiques testés.

Faute de disposer d'érythromycine, le traitement antibiotique a alors comporté :

1,25g de tifomycine et
les jours suivants :
1,5g d'érythromycine.

Ce traitement antibiotique a été entrepris alors que l'état s'était considérablement amélioré, mais une rechute était redoutée.

En résumé, dans les suites précoces d'une gastrectomie subtotale pour néo de la région angulaire de la petite courbure, la malade ayant été mise aux antibiotiques dès l'intervention, apparait un syndrome cholériforme gravissime, avec diarrhée profuse entrainant un bilan négatif malgré une réhydratation très poussée, et un collapsus profond en hyperthermie.

La supression des antibiotiques (pénicilline et streptomycine) la réanimation, la réfrigération, la réhydratation, puis devant un examen bactériologique objectivant un staphylocoque doré sensible à la chloromyécétine et à l'érythromycine, et un coli résistant à tout, l'administration d'érythromycine, apportent l'amélioration et la malade se rétablit. C'est donc là un nouvel exemple de syndrome cholériforme post-opératoire chez un sujet traité préventivement aux antibiotiques.

-oOo-

IV. Discussion pathogénique :

Dans l'observation que nous avons présentée, nous trouvions, en tant que facteurs éventuellement responsables du syndrome cho-lériforme, et ayant été incriminés isolément par d'autres auteurs (leur coexistence ne pouvant alors que multiplier les risques de voir survenir la complication):

1° l'emploi post-opératoire d'antibiotiques, encore que ceux-ci, pénicilline, streptomycine, n'appartiennent pas aux cyclines surtout en cause;

2° une intervention gastro-intestinale, pour cancer;

3° la présence d'un staphylocoque doré.

En replaçant dans l'ensemble des cas publiés, notre propre observation, essayons de donner à chacun de ces facteurs favorisants ou peut-être même déclenchants l'importance qui leur revient dans le mécanisme pathogénique du syndrome cholériforme post-opératoire.

- °o° -

1° Les antibiotiques. Il est hors de doute que depuis l'avènement de la mycothérapie les exemples de syndromes cholériformes se sont multipliés. Mais alors, quels sont les antibiotiques les plus souvent responsables? Quelle a été leur voie d'administration?

Dans les syndromes cholériformes, post-opératoires ou en dehors de toute chirurgie, ce sont les cyclines, auréomycines, terramycine surtout, qui sont le plus fréquemment utilisées. Aussi a-t-on recherché si ces antibiotiques possédaient plus que d'autres la propriété de déclencher les accidents qui nous occupent.

Dès 1951, JANBON, BERTRAND, ROUX, SALVAING avaient décrit à la suite de l'administration par voie buccale de terramycine et d'auréomycine, et pour des indications purement médicales, un "syndrome cholériforme" dans lequel le rôle des staphylocoques dorés pathogènes, à coagulase positives, était explicitement affirmé; ces auteurs montraient l'analogie du tableau clinique avec celui des toxi-infections dûes à des aliments souillés par des staphylocoques pathogènes. Mais ici, le germe était déjà présent dans le tractus

digestif, d'emblée résistant, et exalté par le traitement antibio-tique à la faveur du bouleversement profond qu'il entraine au niveau de la flore intestinale: diminution, voire disparition des colibacilles et des coliformes, des clostridies, des staphylocoques blancs, mais pullulement des proteus.

Neuf cas de syndrome cholériforme publiés par JANBON, avec trois décès, étaient tous survenus après l'emploi d'auréomycine ou de terramycine, que l'auteur montpelliérain qualifie d'antibiotiques déclenchants, le staphylocoque pathogène leur étant d'emblée résistant.

Faisant une revue générale des syndromes cholériformes dûs aux antibiotiques, PESTEL insiste sur la fréquence de l'emploi de l'auréomycine par voie buccale dans la genèse de ces accidents. Si ceux-ci ont pu survenir avec d'autres antibiotiques, ce sont surtout les tétracyclines qui ont été responsables des formes les plus graves. Expérimentalement cependant, l'administration par COSAR et KOLSKI de tétracycline et d'auréomycine au hamster, animal très sensible, et cela à des doses comparables à celles qui ont été utilisées chez l'homme (50 mg/kg) déclenche un syndrome quelque peu différent de celui de la clinique humaine, avec pourtant aussi une diarrhée cholériforme le plus souvent mortelle, et délenchée après deux ou trois jours d'antibiothérapie.

Mais les cyclines ne sont pas les seuls antibiotiques responsables, puisque dans notre cas, dans d'autres aussi, le malade n'a reçu que de la streptomycine, de la pénicilline, parfois même des sulfamides :

Un malade de DENIS, de Mâcon, a reçu il est vrai une antibiothérapie associée, comportant la pénicilline, la streptomycine, la gantrisine et l'auréomycine.

Dès 1953, FAIRLIE et KENDALL décrivaient trois cas mortels d'entérite staphylococcique à la suite d'un traitement antibiotique limité à la pénicilline et à la dihydrostreptomycine, de plus administré par voie intra-musculaire. Dans un premier cas, il s'agissait de traiter une infection buccodentaire; dans le second cas, d'établir un traitement antibiotique post-opératoire après gastrectomie subtotale pour ulcère bénin. Ces cas illustrent

donc deux éventualités différentes, l'une médicale, l'autre chirurgicale, et même de chirurgie digestive. La première malade a reçu 400.000 unités de pénicilline procaïne G par voie intra-musculaire deux fois par jour pendant cinq jours et en même temps 1 g de dihydrostreptomycine également deux fois par jour et par la même voie. Cinq jours plus tard, devant l'apparition d'un état alarmant, comateux, avec diarrhée profuse, on entreprit une réhydratation sous le couvert des mêmes antibiotiques. La mort devait survenir en douze heures.

Dans le second cas de FAIRLIE et KENDALL, le traitement post-opératoire après gastrectomie subtotale comporta 400.000 U de pénicilline procaïne et 1 g de dihydrostreptomycine par voie intra-musculaire le premier jour. Devant la constatation d'une hypersensibilité à la pénicilline dans les anamnétiques, on ne donna plus que la streptomycine. En 24 heures un syndrome diarrhéique s'installe, avec collapsus et hyperthermie entrainant la mort au 6 ème jour. La streptomycine avait été poursuivie par voie intra-musculaire.

Un troisième concerne le traitement péri-opératoire par pénicilline et streptomycine d'un homme soumis à une iléostomie pour colite ulcéreuse 9 mois plus tôt, et nécessitant actuellement une révision . A partir du 4 ème jour post-opératoire, on assiste à la constitution d'un syndrome de diarrhée profuse, de déshydratation, avec choc et oligurie . La mort survient au 14 ème jour post-opératoire . A noter que lors de l'iléostomie, on avait isolé des selles un staphylocoque doré hémolytique à coagulase positive .

Deux autres cas du même auteur concernent des syndromes cholériformes compliquant dans un cas les suites d'une gastrectomie subtotale, dans l'autre cas une réparation de hernie, avec chaque fois un traitement antibiotique associant pénicilline et dihydrostreptomycine par voie parentérale . Mais dans ces deux cas l'évolution se fit vers la guérison .

TERPLAN a de son côté observé des cas de diarrhée profuse avec état de choc profond chez six femmes et deux hommes ayant subi des interventions diverses pour hernie diaphragmatique, ulcère duodénal, mais aussi hystérectomie, amputation vaginale, section de brides entrainant un iléus . Ces opérations ont été précédées et suivies par des antibiotiques, parfois seulement par l'association streptomycine-pénicilline à doses toujours minimes.

Le collapsus une fois institué, l'état devient rapidement irréversible entraînant la mort entre le 3 ème et le 11 ème jour post-opératoire. A l'autopsie de cinq de ces malades on devait isoler des colonies de staphylocoqies pathogènes à coagulase positive, au niveau de l'in--testin ou du poumon .

TODD signale lui aussi une entérite staphylococcique compli--quant les suites d'une gastrectomie encadrée d'un traitement anti--biotique par pénicilline et streptomycine en injections, avec évo--lution mortelle. Il est donc absolument démontré que le syndrome cholériforme post-opératoire grave peut survenir chez des malades n'ayant reçu en tant qu'antibiotiques que de la pénicilline et de la streptomycine, et aucune cycline .

Mieux encore, LAUNAY, VERLIAC et DE PAILLERETS ont apporté un cas d'entérocolite cholériforme staphylococcique survenue chez une petite fille de 5 ans et demi traitée pour impétigo de la face par des sulfamides, préparation polysulfamidée associant la sulfa--diazine, le sulfathiazol, la sulfamérazine et la sulfadimérazine . Localement, application d'une pomade à l'auréomycine, dont la minime absorption ne peut être rendue responsable des accidents .

Au cinquième jour du traitement, alors que l'enfant avait reçu une dose totale de 15 g de sulfamides, apparait un état alarmant a-vec vomissements, diarrhée liquide, température à 40°, tension artérielle à 7-5 . Dans les selles on devait identifier un abondant staphylocoque doré pathogène pur après la disparition rapide de quelques colibacilles . Ceux-ci devaient réapparaitre lors de l'amèlioration clinique . "Ce syndrome cholériforme dû à une infection staphylococcique survenue au cours d'un traitement par les sulfamides" devait évoluer vers la guérison .

On peut se demander enfin si la voie d'administration des antibiotiques, lorsque ceux-ci sont ingérés, ne favorise pas particulièrement le syndrome cholériforme . Mais par ailleurs, ce sont précisément les cyclines qui sont données par cette voie buccale, de sorte qu'il devient difficile de dissocier ces deux facteurs : cyclines d'une part, administration buccale d'autre part . Cette dernière est considérée comme décisive par certains (PESTEL) . Mais il nous faut rappeler les observations signalées plus haut dans lesquelles le traitement antibiotique, pénicilline et streptomycine, a emprunté la voie parentérale. Pourtant dans un cas de TODD et HOPPS , un malade est préparé à la gastrec--tomie par des injections de pénicilline et streptomycine, mais

dans les soins post-opératoires, les antibiotiques sont donnés par voie buccale; trois jours plus tard survient une diarrhée profuse, dont l'examen bactériologique donne du staphylocoque doré pratiquement pur, et résistant à la pénicilline, à la streptomycine, mais aussi à l'auréomycine et à la terramycine dont le malade n'a cependant pas reçu .

C'est bien une tétracycline que LUNDSGAARD-HANSEN avait utilisée post-opératoirement chez six malades, mais par voie intra-veineuse ; . Pourtant, la flore intestinale n'en a pas moins été bouleversée, laissant le champ libre à un staphylocoque pathogène résistant à la tétracycline . L'évolution se fit vers la guérison . Mais dans un septième cas analogue, un syndrome cholériforme à staphylocoque devait entrainer la mort d'un homme de 35 ans chez qui également la tétracycline avait été administrée par voie veineuse ; Ainsi, la voie buccale, si elle intensifie sans doute l'action stérilisante de l'antibiotique dans le tractus digestif, n'est cependant pas absolument nécessaire pour que se produisent les accidents cholériformes .

Toujours en ce qui concerne la responsabilité de l'antibiotique, il nous faut enfin faire état des syndromes cholériformes post-opératoires survenus en l'absence de toute mycothérapie .. Il y a d'abord les cas anciens, antérieurs à l'avènement des antibiotiques, et nous avons cité des observations indiscutables de la fin du XIX ème siècle et du début du XX ème siècle .

Plus près de nous, deux cas de DENIS (1954) communiqués à Mr . le Dr DES MESNARDS concernent un syndrome cholériforme typique, constitué par une diarrhée profuse avec hyperthermie entrainant la mort en 48 heures et sans que les opérés aient reçu d'antibiotiques . Tout se passe ici comme si l'intervention avait à elle seule pris la responsabilité des accidents, déclenchés d'ailleurs dès le premier jour post-opératoire . DENIS interprète ces faits comme relevant d'un syndrome de REILLY identique à celui qui peut être déclenché par les antibiotiques, mais cependant survenu en dehors d'eux .

MAX LEVY a récemment rappelé un cas de syndrome cholériforme survenu en 1929 dans les suites d'une gastro-entérostomie. Le malade n'avait donc reçu aucun antibiotique . Il n'en guérit pas moins après avoir été traité par le sérum.

Par conséquent, les cas que nous venons de rappeler montrent bien que le plus souvent un traitement antibiotique a été effectué, utilisant surtout des tétracyclines par voie buccale; il peut être rendu responsable des accidents.

Dans quelques cas rares pourtant ceux-ci se sont produits :

- Soit après les antibiotiques autres que des cyclines ;

- après leur administration par voie parentérale ;

- exceptionnellement même en dehors de toute mycothérapie péri-opératoire.

-oOo-

2° - Le germe pathogène : Dans la grande majorité des cas, un staphylocoque doré à coagulase positive a été isolé des selles, il s'est montré resistant à la pénicilline, à la streptomycine, mais aussi aux cyclines administrées au malade, et généralement sensible à l'érythomycine.

On admet généralement que deux ordres de faits sont susceptibles de se produire lors du traitement antibiotique :

-les uns sont constants et bénins, ils se traduisent cliniquement par une diarrhée banale de selles désodorisées, et proviennent du déséquilibre de la flore intestinale coli protéus, ce dernier proliférant, alors que le premier régresse, et même disparait complètement;

-les autres sont plus rares et beaucoup plus graves, et correspondent au syndrome cholériforme qui nous occupe : on les a expliqués par l'apparition d'un staphylocoque doré entérotoxique, réalisant une " superinfection " à staphylocoque doré résistant aux antibiotiques.

Quant à l'origine de ce staphylocoque pathogène dans le tractus intestinal, elle a été attribuée à l'état de porteur de staphylocoques sain du sujet, le germe ayant été retrouvé sans traduction clinique aucune, au niveau des voies aériennes

supérieures, des voies génitales, etc. " Si un malade hébergeant déjà dans la partie supérieure du tractus respiratoire des souches résistantes de staphylocoque doré, reçoit de l'auréomycine ou de la terramycine, par exemple, il se peut que ces microbes transgressent les limites de leur habitat, pour émigrer dans le tractus digestif; ils y trouvent alors un milieu de culture idéal en l'absence de la flore habituelle détruite par les antibiotiques, et pourraient élaborer dans certaines conditions leur entéro-toxine "

(DES MESNARDS)

On admet en effet actuellement que c'est par son entérotoxine que le staphylocoque pathogène réalise le syndrome cholériforme . Nous reviendrons plus loin sur ce point .

En pratique, l'isolement du germe dans les selles n'est obtenu qu'assez tardivement, et même le staphylocoque doré peut ne jamais y apparaître, tout en demeurant le responsable des accidents . SPEARE conseille de pratiquer une coproculture avant d'entreprendre une intervention digestive majeure, et si le staphylocoque est identifié, d'entreprendre un traitement antibiotique préventif utilisant l'érythromycine; ces coprocultures seront répétées post-opératoirement tous les deux jours pendant l'antibiothérapie. Mais TURNBULL a pu démontrer qu'un authentique syndrome cholériforme post-opératoire s'était institué chez un malade dont les cultures à partir du pus d'un abcès du poumon (prélevé post-mortem) donnaient un staphylocoque doré à coagulase positive pratiquement pur, alors que le germe était absent du tractus intestinal . Il faut donc admettre la possibilité d'une pathogénie particulière du syndrome cholériforme staphylococcique à partir d'un foyer pathogène extra-digestif. Le second cas de TURNBULL est assez significatif à cet égard , puisqu'il concerne un sujet subissant une intervention orthopédique et partageant pré-opératoirement la chambre d'un malade porteur d'une plaie infectée par le staphylocoque . Au quatrième jour post-opératoire, le malade fait un syndrome cholériforme gravissime traité par l'érythomycine intra-veineuse, la voie buccale étant exclue du fait d'une occlusion. Au niveau de la plaie opératoire infectée, on devait trouver un staphylocoque doré à coagulase positive , Un traitement de novobiocine intraveineux, à la dose de 750 mg toutes les huit heures, finit par juguler une évolution des plus dramatiques . Puis la situation devait à nouveau empirer jusqu'à la mort au 15 ème jour post-opératoire; on avait isolé le staphylocoque pathogène de la plaie opératoire puis des selles . Le germe peut donc gagner secondairement les voies digestives, à partir d'un foyer plus ou moins éloigné, et y créer tardivement

l'entérite staphylococcique cholériforme.

Ainsi, le staphylocoque doré pathogène, de siège intestinal ou même extra-digestif parait le grand responsable du syndrome cholériforme. Pourtant, dans certains cas, ce micro-organisme n'a pas été trouvé :

- Dans le cas de BUSSON, il s'agisait d'un proteus ;

- Dans le cas de DE LAVERGNE de W. perfringens ;

- Dans une observation de JANBON et collaborateurs de E. coli 111 B 4 . Il s'agissait ici d'une épidémie à E. coli 111 B4 ayant frappé simultanément 15 nourissons avec des troubles digestifs d'intensité minimes ou nulles dans 13 cas. Cependant chez deux enfants traités par l'oxytétracycline, apparut un syndrome cholériforme gravissime, mortel dans un cas. Le premier enfant avait une méningite purulente ménigococique et reçu 40mg de cycline par voie intra-musculaire.

Le second fut traité pour une diarrhée bégnigne par la dose d'un gramme d'oxytétracycline par jour et par voie buccale. Après administration de l'antibiotique, et dès le début des accidents digestifs, on a obtenu a partir des selles, une culture pure d'E. coli 111 B 4 résistant à tous les antibiotiques, sauf à la néomycine. La flore intestinale était normale avant le traitement. Cette observation permet d'identifier les accidents observés avec le syndrome cholériforme des antibiotiques à large spectre, et à l'origine duquel le rôle des staphylocoques pathogènes a été démontré . d'où la conclusion de JANBON :

Il s'agit là de la démonstration quasi-expérimentale du rôle d'E. coli 111 B 4 envahissant le tube digestif rendu stérile par l'oxytétracycline . Il y a donc possibilité pour d'autres germes que le staphylocoque de réaliser les accidents digestif graves des antibiotiques; enfin, même après l'introduction intramusculaire(et non buccale) de l'antibiotique, le syndrome cholériforme n'en peut pas moins se constituer .

-000-

3° Rôle de la chirurgie .

Dans le syndrome cholériforme grave post-opératoire, nous avons discuté du rôle de l'antibiotique, du rôle du germe pathogène. Il nous reste à rechercher la responsabilité de l'intervention proprement dite, du siège si fréquemment digestif de l'opération.

Mais ici encore, des arguments fondés sur l'observation clinique, s'opposent à ce que l'on considère l'acte chirurgical comme indispensable à la pathogénie des accidents qui nous occupent . En effet , d'une part il existe des syndromes choléri-formes dans des cas purement médicaux; d'autre part, ils peuvent survenir secondairement à des opérations extra-digestives .

Il n'en reste pas moins que dans la grande majorité des cas, le syndrome cholériforme survient à la suite d'une intervention majeure, et surtout intéressant l'étage digestif .

Syndrome cholériforme en chirurgie digestive.

C'est dans cette catégorie que rentre la grande majorité des cas publiés. Voici par exemple une étude de HULTBORN sur l'« entérocolite aiguë post-opératoire reposant sur 7 cas; cet auteur pense que le rôle des antibiotiques a été surestimé, et d'autres , facteurs plus directement chirurgicaux lui semblent en cause . Sur sept cas, six ont été mortels. Les interventions ont consisté:

-ablation d'un appendice sain chez deux malades présentant un syndrome abdominal aigu pris à tort pour une appendicite;

-ablation d'un appendice gangréneux dans deux cas;l'un des opérés a eu des suites compliquées par un abcès pariétal et un abcès du Douglas; l'autre reçut après l'intervention des doses importantes de terramycine et de chloramphénicol;

-gastrectomie partielle pour ulcère gastrique dans un cas;

-amputation du rectum pour cancer chez un malade ayant reçu un gramme de streptomycine par jour pendant huit jours; mais qui présenta un iléus paralytique post-opératoire durable ;

enfin, une colostomie a été faite chez une malade antérieurement opérée d'un cancer vulvaire et traitée ensuite par téléradiumthérapie.

Pour HULTBORN , plusieurs facteurs associés doivent être incrimi-
-nés dans ces syndromes cholériformes post-opératoires graves :
-simes:

-la parésie intestinale post-opératoire,

-la réduction de l'acidité gastrique,

-le mauvais état général et nutritionnel, qui diminue la vitalité de l'intestin et affaiblit sa résistance aux bactéries et à leurs toxines . Les antibiotiques en altérant la flore intestinale, peuvent également intervenir dans des conditions analogues .

Ainsi, HULTBORN admet la multiplicité des causes étiologiques responsables du déclenchement du syndrome cholériformes post-opératoire .

CHALNOT et GILLE ont étudié, sur la base de leurs observations personnelles, le syndrome cholériforme en chirurgie digestive . L'intervention avait été motivée par une amputation du rectum, une colectomie segmentaire, la résection d'un néo de l'étage inférieur de l'oesophage, la cure d'une hernie diaphragmatique, un ulcère du bulbe duodénal nécessitant une gastrectomie très facile . Pourtant, tous ces cas se sont compliqués de syndrome cholériforme par staphylocoques entérotoxiques, se développant précocement sous pénicilline et streptomycine par voie générale et aboutissant à la mort . Au total , CHALNOT a observé une vingtaine de syndromes cholériformes, dont 6 mortels et 6 graves, les autres évoluant sur un mode relativement bénin . Il a insisté sur le caractère épidémique des accidents, se multipliant, très rapprochés : l'origine infectieuse du syndrome est évidente, mais dans son déclenchement intime, des faits inexpliqués demeurent .

En ce qui concerne la nature de l'intervention pratiquée, il s'agissait pratiquement toujours de chirurgie abdominale sauf un cas de fracture ouverte du genou . Trois fois il s'agissait de vagotomisés, comme si la section des pneumo-gastriques pouvait constituer un facteur favorisant, par son action sur le chimisme gastro-intestinal, par l'atonie et la stase intestinale qu'elle détermine .

Pour CHALNOT cependant, une certitude dans les syndromes cholériformes graves de la chirurgie digestive; il s'agit d'une toxi-infection dûe à la pullulation au sein du tractus digestif d'un staphylocoque entérotoxique, isolé dans tous les cas de cet auteur, même lorsque d'autres germes sont présents et eux aussi capables de libérer des substances toxiques diarrhigènes (E.Coli, Klebsiella, Proteus, selon NEVOT, JORDAN et BURROWS).

Mais dans le cas particulier de la chirurgie digestive, la brutale exaltation de la virulence du staphylocoque entérotoxique après l'intervention peuvent être retenus certains facteurs spécifiques :

-le jêune imposé par ces interventions digestives majeures, et qui, en interrompant l'apport bactérien exogène, déséquilibre la flore normale;

-la perturbation des secrétions digestives, en particulier à la suite de l'aspiration duodénale continue. La bile, on le sait, inhibe dans une certaine mesure la pullulation microbienne intesti-nale. L'aspiration duodénale, comme également le drainage externe des voies biliaires, les interventions ayant pour but de réduire l'acidité gastrique chez les ulcéreux, gastrectomie-vago-tomie, supprimment l'action antiseptique du suc gastrique acide et entrainent une modofication de la flore intestinale.

FELSENFELD, cité par BURDIN, affirme que le suc gastrique s'oppose à la survie de l'entérotoxine; l'atonie intestinale favorise la pullulation des germes intestinaux; c'est souvent à la reprise du transit que le syndrome cholériforme se déclenche, comme si le staphylocoque avait proliféré et déversé sa toxine pendant la phase de calme intestinal, "à l'abri d'éventuels brassages antiseptiques" (CHALNOT). La phase d'atonie intestinale peut se prolonger à la suite de la vagotomie, d'une réaction péritonéale post-opératoire, d'une intervention pour péritonite, ce qui accroit les risques de syndrome cholériforme. Et précisément sur 12 formes graves, nous trouvons deux fois une péritonite, deux fois une réaction péritonéale post-opératoire et trois fois une vagotomie bilatérale; la diffusion en milieu intestinal des antibiotiques peut expliquer la virulence acquise, de façon explosive, du germe au lendemain d'une intervention ; les antibiotiques n'exercent cet effet que si le staphylocoque est résistant au mycothérapiques administrés et si ces derniers détruisent partiellement ou totalement la flore normale du milieu intestinal, flore qui en disparaissant

prive le sujet de son rôle d'inhibition et de maintien de l'équilibre. Cependant du point de vue bactériologique, on peut objecter que la pénicilline et la streptomycine ne s'éliminent pas par voie intestinale; par conséquent ces deux antibiotiques - pourtant à l'origine de syndromes cholériformes authentiques - ne sont pas capables de perturber l'harmonie de la flore intestinale.

Par contre, les tétracyclines, même si elles sont administrées en injections parentérales, s'éliminent en partie par voie intestinale, et sont donc capables de modifier la flore à ce niveau. Mais ces diverses constatations ont été faites expérimentalement chez l'animal sain; en clinique nous trouvons d'autres facteurs, péritonite, occlusion, oud'autres causes de stase intestinale, ce qui pourrait expliquer que des antibiotiques qui normalement ne s'éliminent pas par la voie digestive, puissent être entrainés dans cette direction par l'exhémie plasmatique qui se produit par exemple dans le syndrome occlusif.

Une telle hypothèse demande à être confirmée expérimentalement, mais elle reste séduisante en tant que telle. Sur le plan clinique, nombreux sont les cas de syndromes cholériformes post-opératoires chez des malades n'ayant reçu que de la pénicilline et de la streptomycine (tous les cas de CHALNOT, notre observation, celles de DE VERNEJOUL, etc).

Pour CHALNOT, le rôle de l'acte chirurgical reste certain du fait que les antibiotiques ne jouent dans les syndromes cholériformes post-opératoires qu'un rôle d'appoint non indispensable, alors que la mycothérapie est de règle dans la genèse des syndromes cholériformes médicaux.

On trouve donc des syndromes post-opératoires sans qu'il y ait eu antibiotiques: cas de MICHAUD, concernant une thoracotomie exploratrice et une gastrectomie polaire supérieure;

-cas de LADURON, cure de hernie ombilicale chez une petite fille, sans antibiotique, un staphylocoque pathogène ayant été isolé;

-deux cas de DE VERNEJOUL n'ayant eu que des applications locales d'antibiotique au niveau de la plaie opératoire.

On arrive ainsi à l'hypothèse selon laquelle le stress chirurgical est le grand responsable de certains syndromes cholériformes post-opératoires, qu'il s'agisse d'indications digestives ou extra-digestives. Pourtant, les accidents sont de loin beaucoup plus fréquents lorsque l'intervention intéresse un étage digestif; il est ainsidifficile d'incriminer la seule maladie post-opératoire en tant que telle. Nous revenons ainsià la conclusion provisoire d'une multiplicité des agents en cause, tel facteur - le staphylocoque entérotoxique surtout - ne pouvant déterminer le syndrome cholériforme que s'il s'exerce sur un terrain favorable, la chirurgie digestive créant éminnement ce dernier.

Citons encore quelques autres exemples de syndrome cholériforme en chirurgie digestive:

SENN et LUBDSGAARD-HANSEN ont publié 20 observations dans lesquelles, à la suite d'une intervention abdominale, au niveau du cardia, de l'estomac, du rectum, d'opérations pour ulcère gastrique, pour iléite ulcéreuse, pour appendicite, se développa un syndrome cholériforme. Le traitement pré et post-opératoire avait comporté de la streptomycine, de la pénicilline, de l'auréomycine et de la terramycine. La guérison fut obtenue six fois après érythromycine, et quatorze fois après spiramycine.

Un malade de TODD & HOPPS fut traité avant et après une gastrectomie par la pénicilline et la streptomycine en injections et par voie buccale. Il devait succomber à un syndrome diarrhéique avec collapsus, au cours duquel on a isolé un staphylocoque doré résistant à la pénicilline, à la streptomycine, à l'auréomycine et à la terramycine.

Chirurgie digestive encore, chez huit opérés de TERPLAN, les interventions ayant été entreprises sur des indications telles que:
hernie diaphragmatique, gastro-jéjunostomie avec vagotomie, suture d'ulcère duodénal perforé, colectomie partielle, section de brides post-opératoires entrainant un iléus; mais il existait également dans cette série deux cas d'hystérectomie.

Si l'intervention est dans la grande majorité digestive, elle peut aussi connaitre d'autres localisations et pourtant déclencher un syndrome cholériforme. Reconnaissons que cette éventualité est rare. Nous avons relevé, publiés dans la littérature, des cas

survenant après une lobectomie pulmonaire, après une prostatectomie après une cystostomie, après une réduction sanglante de fracture, après une intervention sur le rachis osseux enfin.

WILLIAMS a réussi à sauver sa malade, une jeune fille de 15 ans, d'une entérocolite pseudomembraneuse staphylococcique apparue au 12 ème jour post-opératoire d'une cystostomie sus - -pubienne; les suites fébriles avaient été traitées par la sulfadiméthine, puis par la chlortétracycline par voie buccale.

Ces antibiotiques furent supprimés à l'apparition de vomissements et de diarrhée, ce qui n'empêcha pas 48 heures plus tard de voir se constituer un état semi-comateux avec collapsus, choc profond, pouls imprenable à 170, T.A. effondrée. Les coprocultures donnèrenet alors un staphylocoque abondant, pur même, sensible à l'érythomycine et à la néomycine, résistant à la pénicilline, la streptomycine, la chloromycétine, l'auréomycine et la terramycine. L'érythromycine par voie intra-veineuse et buccale, la bacitracine par la bouche, la réhydratation, sauvèrent finalement la malade ...

Citons enfin les cas de syndrome cholériforme survenu chez des malades de TERPLAN opérées pour hystérectomie et ovariectomie, avec traitement péri-opératoire antibiotique, comprenant la pénicilline, la streptomycine, mais aussi l'auréomycine et la terramycine, enfin la chloromycétine. Chaque fois le staphylocoque pathogène isolé était résistant aux antibiotiques utilisés.

Mais si nous voulons donner à la chirurgie digestive ou non, une responsabilité dans la pathogénie du syndrome cholériforme post-opératoire, nous ne pouvons passer sous silence les très nombreux cas survenus en dehors de toute intervention.

Si l'acte chirurgical et ses conséquences sont intervenus dans l'apparition de ces redoutables accidents, il faut alors admettre que dans les cas purement médicaux, le mécanisme étiopathogénique a été entièrement différent.

Consacrait, en 1954, une belle étude aux " entérites à staphylocoques, complications des traitements d'antibiotiques ",

A. VARAY montre que ces accidents sont secondaires à l'emploi non seulement de l'auréomycine, et de la terramycine, mais aussi de la pénicilline et de la streptomycine. Se basant sur les recherches bactériologiques américaines, cet auteur rappelle que dans les conditions normales, le staphylocoque doré est absent ou au plus présent en très petite quantité dans les fèces. Le développement pathologique du germe dans le tractus intestinal entraine une entérite sévère dûe aux toxines, ce développement allant jusqu'à la pullulation chez les sujets traités par les antibiotiques, en particulier pris par voie buccale. La flore intestinale normale est ainsi complètement détruite, laissant le champ libre aux souches résistantes de staphylocoque pathogène. A noter la présence dans le pharynx de nombreux malades de ces mêmes staphylocoques résistants, ce qui fait admettre la possibilité d'une contamination d'un malade à l'autre dans un même service hospitalier.

Pourtant, la suppression de la flore intestinale normale est sans doute un facteur nécessaire, mais non suffisant pour voir apparaitre l'entérite staphylococcique. Pour VARAY, d'autres facteurs sont vraisemblablement en cause, rôle de certaines souches de staphylocoques, stimulation de la production de toxines microbiennes par les antibiotiques, ce qui rendrait compte en particulier de la précocité de certains accidents, la diarrhée pouvant apparaitre 24 heures après le début du traitement antibiotique.

BERNHEIM a décrit récemment trois cas d'entérocolite staphylococcique aigüe chez des enfants de 3 à 7 ans traités par l'auréomycine, la chloromycétine, la streptomycine et la pénicilline sur des indications médicales. La vérification nécropsique montra l'existence de lésions intestinales discrètes, congestion, infiltration lymphoplasmocytaire de la muqueuse et surtout de la sous-muqueuse, hypertrophie des ilots lymphoïdes de la tunique intestinale, hyperplasie des ganglions mésentériques, mais aucune métastatisation du processus septicémique au niveau des organes examinés, foie, rein, rate, poumon, etc .

Les épreuves bactériologiques montrèrent une prolitération diffuse du staphylocoque dans le contenu intestinal, avec disparition de la flore normale, et résistance totale des germes vis-à-vis des antibiotiques utilisés dans le traitement du malade.

BERNHEIM discute de la pathogénie de cette diffusion staphylococcique: septicémie, car dans un cas on devait trouver

des abcès métastatiques au niveau du foie et du cerveau,et aussi lors d'hémocultures in vivo chez 14 malades, une réponse positive dans huit cas. Mais on peut aussi penser à une diffusion post-mortem ou pré-agonique du germe trouvé dans le parenchyme dans deux cas. Le caractère suraigu de l'évolution peut s'expliquer par une agression toxinique se propageant le long des voies digestives et intensifiée par la multiplication des germes intestinaux sous l'action favorisante des antibiotiques.

CRAMER & ROSSI à propos de cinq observations personnelles d'enfants qui après un traitement antibiotique sur indication médicale, ont présenté une diarrhée profuse avec collapsus et décès décrivent dans deux cas une entérite pseudomembraneuse staphylococcique, qu'ils considèrent comme une entité nouvelle superposable aux accidents de la mycothérapie chez l'adulte. Le tableau clinique rappelle celui de l'intoxication alimentaire staphylococcique.

DEARING et HEIMAN rapportent 44 cas d'entérite staphylococcique survenue à la suite de l'antibiothérapie, chez des malades tant médicaux que chirurgicaux; et les auteurs montrent que le tableau clinique est identique dans les deux ordres d'affections causales. C'est dire que l'intervention n'a pas eu elle-même de rôle décisif.....

JANBON qui a été des premiers en France à décrire les syndromes cholériformes, les attribue au staphylocoque doré pathogène à coagulase positive; il souligne l'identité des accidents avec ceux des toxi-infections après ingestion d'aliments souillés de staphylocoques exogènes . Mais ici il s'agit de staphylocoques déjà présents dans le tractus digestif, et d'emblée résistants, qu'exalte le traitement à la faveur du bouleversement profond de la flore intestinale; diminution, voire disparition, des colibacilles et des coliformes, des clostridies, des staphylocoques blancs, pullulement des proteus.

Nous ne poursuivrons pas davantage l'énumération des observations de syndromes cholériformes dans des cas médicaux, ni les commentaires, tous assez superposables, auquels elles ont donné lieu. Il nous reste cependant à faire la synthèse de ce qui vient d'être exposé, afin de tenter une explication pathogénique reliant cette pullulation de staphylocoques, quasiment constante dans tous les cas, et l'apparition du syndrome de diarrhée et de

collapsus susceptible d'aboutir à la mort.

-cOo-

4° Le syndrome cholériforme post-opératoire après antibiotiques est-il de nature neuro-toxique ?

Dans l'état actuel de nos connaissances, il semble qu'on puisse répondre par l'affirmative, en faisant intervenir essentiellement l'entérotoxine staphylococcique, facteur commun présent dans tous les cas de syndrome cholériforme, médical ou chirurgical, traité ou non par les antibiotiques. Nous nous expliquons:

FASQUELLE a recemment rappelé les tests de pathogénicité dont nous disposons aujourd'hui pour étudier le staphylocoque: culture sur milieu de CHAPMAN, staphylocoagulase; hémolysine alpha et beta sur gélose, triade qui permet de conclure à l'effet pathogène du germe incriminé, et liée à la formation par le staphylocoque d'une série d'enzymes, véritables toxines à pouvoir nécrosant et hémolytique dosable. Par la nécrose, la toxine favorise la lésion locale; la coagulase, la formation des caillots; les toxines fibrinolytiques, leur diffusion. Une autre toxine, l'entérotoxine, est responsable de troubles d'abord digestifs sévères. Dans le syndrome cholériforme grave, les accidents prennent une allure neuro-toxique que JANBON a interprété comme l'expression d'une irritation sympathique par l'entéro-toxine. Chaque fois qu'il est pratiqué, le kitten-test est régulièrement positif. Ces constatations ont paru si importantes à JANBON qu'elles justifient selon lui la recherche, préalablement à tout traitement antibiotique, de staphylocoques terramycino-résistants dans le pharynx et les selles des sujets à système neurovégétatif particulièrement fragilisé: jeunes enfants, sujets tarés, alcooliques.

La libération de l'entérotoxine staphylococcique dans le tractus digestif détermine un syndrome d'intoxication caractérisée: vomissements et nausées, douleurs abdominales, météorisme, diarrhée abondante, état de choc et de collapsus, avec sueurs froides, chute tensionnelle, voire hyperthermie, tous symptômes pour lesquels MYLWARD-BAYLISS, GERNEZ-RIEUX, ont proposé l'explication pathogénique suivante:

l'entérotoxine n'agit pas directement sur le tractus digestif par une action locale, puisque les vomissements apparaissent avec autant de constance lorsque l'entérotoxine est expérimentalement introduite par des injections intra-veineuses ou intra-péritonéales. Mais ils n'apparaissent pas si la toxine est introduite par voie intra-musculaire, par voie sous-cutanée ou buccale. Les vomissements persistent après ablation du ganglion caeliaque, après ablation de l'estomac, après section de la moelle épinière au-dessous de D2, après vagotomie unilatérale enfin.

Mais on ne les constate plus après la destruction du centre des vomissements, qui siège sur le plancher du quatrième ventricule. Enfin, l'injection d'entérotoxine staphylococcique au niveau des centres ne détermine aucun trouble.

C'est donc sur le système nerveux périphérique, et non sur le centre bulbaire, que l'entérotoxine staphylococcique exercerait son action spécifique.

Les travaux expérimentaux de DE LAVERGNE se sont orientés sur la conception habituellement admise selon laquelle le syndrome cholériforme est à rapprocher du syndrome malin, et à le baser sur une irritation du sympathique par l'entérotoxine ; on a ainsi envisagé de traiter le syndrome cholériforme par la déconnection.

DE LAVERGNE a cherché à établir si l'entérotoxine était ou non sympathicotrope en reproduisant des expériences de REILLY chez le Cobaye, dont le splanchnique gauche a été infiltré avec une entérotoxine provenant d'un staphylocoque pathogène pour l'homme. Pourtant, aucun trouble n'est apparu, ni à la vérification anatomique des animaux, aucun aspect de congestion gastro-intestinale, d'hypertrophie ganglionaire, de diffusion sanguine et d'hyperplasie surrénale.

REILLY avait montré que la toxine tétanique était sans effet sur le sympathique ; DE LAVERGNE a montré que l'entérotoxine staphylococcique se montre indifférente au sympathique.

Pourtant en clinique humaine, le staphylocoque pathogène isolé des cas de syndrome cholériforme produit presque constamment l'entérotoxine. Sur 32 malades étudiés, SURGALLA trouve 30 fois un

staphylocoque produisant l'entérotoxine, ce qui selon cet auteur est un argument de poids en faveur de l'hypothèse selon laquelle cette toxine est produite in vivo par les souches de staphylocoques résistant aux antibiotiques. Hypothèse qui n'est pas affaiblie par les deux cas de souche à coagulase négative, car in vivo l'entérotoxine a pu être produite chez ces malades ; on trouve en effet chez un même sujet des souches entérotoxigéniques et des souches à coagulase négative. Si seules existent des souches à coagulase négative, il ne se produit pas de syndrome cholériforme. (SURGALLA).

Lorsque l'entérite staphylococcique est d'origine exogène, par ingestion d'aliments souillés, il ne se produit plus de nouvelle toxine, et une partie de celle qui a pu être ingérée ou produite par les germes déglutis, est éliminée par les vomissements et les selles. Lorsqu'il s'agit d'un syndrome cholériforme à la suite d'un traitement antibiotique, l'entérotoxine continue à être produite aussi longtemps que la flore microbienne intestinale reste anormale. Comme il existe, dans le tractus digestif, des colibacilles antibio-résistants, et aussi des staphylocoques à coagulase négative, on comprend que parmi des millions de sujets traités par les antibiotiques, peu d'entre eux vont voir apparaitre le syndrome cholériforme.

Et quand bien même les conditions bactériologiques seraient favorables à son développement, encore faut-il d'autres facteurs prédisposants permettant à l'entérotoxine de provoquer le maximum de ses effets nocifs. La débilité, l'affaiblissement des défenses organiques, le choc opératoire, rendent plus opérantes la libération de l'entérotoxine staphylococcique et son aggressivité sur le système neurovégétatif. Il s'institue rapidement un cercle vicieux qui rend compte de l'aggravation rapide de la situation et du fréquent caractère irréversibles de ces accident . Car dans ces états neuro-toxiques et de choc, la perméabilité capillaire est augmentée, ce qui permettra :

- D'une part, le passage des toxines staphylococciques dans le sang, ce passage étant encore favorisé par la production d'hyaluronidase;

- D'autre part, les troubles de l'équilibre hydrique et électrolytes, phénomènes directement liés au syndrome, et responsables de l'état de collapsus circulatoire et de déshydratation qui précède la mort. A une irritation localisée, l'organisme oppose une réponse réflexe dans le sens du phénomène de REILLY. Cette interprétation physiopathologique est également valable pour les formes post-opératoires, et aussi pour les syndromes cholériformes , médicaux ou chirurgicaux, chez des sujets n'ayant pas été soumis à une intervention chirurgicale.

Expérimentalement, nous l'avons vu, l'irritation neurovégétative par l'entérotoxine staphylococcique n'a pu être réalisée. Mais la transposition à la clinique des faits expérimentaux doit être prudente. De plus, à l'heure actuelle seule l'hypothèse d'un phénomène de REILLY représente une explication satisfaisante, au moins provisoirement, de l'apparition d'un tableau pathologique unique survenant dans des conditions étiologiques diverses, mais qui semblent bien avoir en facteur commun la présence d'un staphylocoque pathogène entérotoxique, résistant aux antibiotiques usuels.

Il nous reste à déduire, de ces faits cliniques et physiologiques des mesures concrètes, pratiques, de prévention et de traitement de ces redoutables accidents.

-o-o-o-o-o-

V. Déductions pratiques

Devant un syndrome cholériforme constitué, il faut agir très rapidement, sur le plan symptomatique, sur le plan étiologique Mais puisque le traitement antibiotique, plus particulièrement chez des individus fragiles, chez des opérés, est susceptible de déclencher ces redoutables accidents, il y avait lieu de se demander, étant exclu le renoncement à une thérapeutique irremplaçable, si chaque fois que la mycothérapie s'impose des mesures adjuvantes ne pourraient pas en atténuer les inconvénients, et donc en supprimer le plus souvent les risques. Nous verrons donc :

Le traitement du syndrome cholériforme constitué, mesures symptomatiques, mesures étiologiques ;

Les moyens préventifs susceptibles d'éviter l'apparition du syndrome cholériforme dans les conditions que l'on sait aujourd'hui les plus favorisantes.

1 - TRAITEMENT DU SYNDROME CHOLERIFORME CONSTITUE

Traitement symptomatique :

La lutte contre le syndrome humoral est essentielle ; elle comporte des perfusions réalisées d'après les indications fournies par le laboratoire, en cadence et en composition de solutions.

Dans notre observation, nous avons indiqué la balance entre ingesta et excreta, mais nous avons vu également qu'il

fallait tenir compte des pertes insensibles pratiquement indosables qui s'ajoutent au volume des selles et des urines. En réalité les volumes ainsi calculés se situent au-dessous de la quantité vraiment perdue, et surtout perdent rapidement de leur actualité, du soir au matin, presque d'une heure à l'autre, tant le syndrome évolue rapidement. Les examens doivent donc être souvent répétés, avec des réponses rapides ; car il est aussi dangereux de sur-corriger que de sous-corriger les déficits.

C'est pourquoi CHALNOT demande trois bilans par 24 heures, bilans quantitatifs mais aussi, naturellement, qualitatifs, en même temps qu'est déterminée la valeur de l'hématocrite, qui fixera le rythme de la perfusion. Les bilans qualitatifs portent évidemment sur le chlore plasmatique, le sodium, le potassium ; dans la plupart des cas, le chlore et la pression osmotique efficace sont abaissés. La réserve alcaline est peu modifiée, mais toujours dans le sens de l'acidose.

Les perfusions s'adresseront donc au plasma et au sang, aux solutés macromoléculaires, par exemple Baxter-dextran-trophysan afin de maintenir une pression osmotique suffisante s'opposant à une fuite plasmatique très facilitée.

Les données fournies par le laboratoire sont portées sur la feuille de réanimation, et le traitement en tient compte.

Traitement étiologique.

L'arrêt des antibiotiques utilisés jusque là doit être immédiat. Ils seront remplacés par l'érythromycine, à dose d'emblée importante, de l'ordre d'un gramme, complétée à 2 ou 3 g. par 24 heures ; on choisira cet antibiotique, auquel le plus souvent le staphylocoque doré a coagulase positive est sensible, en attendant les résultats ultérieurs de l'examen bactériologique et de l'antibiogramme. Tant que la voie buccale n'est pas pratiquable, par suite de vomissements en particulier, l'érythromycine devra être injectée. On doit par ailleurs se garder de doses d'attaque trop massives, qui pourraient entrainer une libération importante et brutale d'entérotoxine, comme cela a eu lieu dans la traitement de la typhoïde par

la chloromycétine (mais nous n'avons pas trouvé d'exemple de ce type d'accident thérapeutique).

L'erythromycine a pour but de rétablir les conditions d'une réapparition de la flore intestinale normale, ce que l'on favorisera encore en lui adjoignant des ferments lactiques, des levures ultra-hautes, du bacillus acidophilus.

La cortisone et ses dérivés, l'ACTH, sont considérés comme utiles par certains auteurs, MEROFF, NYHUS, PROHASKA, HAYSOM; d'autres comme HELMER, préconisent les anti-histaminiques de synthèse.

Les extraits corticosurrénaux, s'ils sont utiles dans la lutte contre le collapsus cardiovasculaire, risquent d'entrainer l'alcalose et la fuite potassique ; ils ne seront donc utilisés qu'avec prudence. Par contre les injections intra-veineuses, à doses fixées à la demande, de néosynéphrine, adrénaline dans du sérum, relèveront la pression artérielle souvent imprenable.

Une perfusion sous-cutanée de sérum avec hyaluronidase sera installée, et le malade sera placé tête basse, pieds surélevés. La grande difficulté est de fixer la dose optima des liquides et des électrolytes perfusés : ni trop, ce qui noierait le malade, ni trop peu, ce qui laisserait évoluer le syndrome neurotoxique vers son terme fatal. Le remplacement intégral des liquides perdus n'est pas possible, mais on tentera de réduire au minimum le déficit du bilan, ce qui implique une surveillance constante,au moins pendant les premiers jours

Dès que possible, l'alimentation sera reprise, ce qui accèlera la guérison puisque "le syndrome s'est déclaré sur un tube digestif vide".

-oOo-

2. PREVENTION DU SYNDROME CHOLERIFORME

Les multiples observations publiées montrent qu'il s'agit d'un accident possible de l'antibiothérapie; il faut donc penser à lui, et l'éviter dans toute la mesure du possible.

Tout d'abord, les antibiotiques en général, les cyclines en particulier, l'administration par voie buccale toujours, doivent être utilisés avec prudence chez les sujets fragiles, nourrissons opérés, tarés.

Si une diarrhée banale apparait, l'alerte est donnée, sans toutefois qu'une interruption du traitement antibiotique soit encore indiquée. Mais on ajoutera Lactobacillus Acidophilus (que l'on donne souvent systématiquement, préventivement, avec les cyclines per os), le complexe vitaminique B et du yoghourt. Les examens coprologiques ne doivent pas être limités au syndrome constitué, mais accompagneront tout traitement qui déclenche une diarrhée encore banale : la présence dans les selles du staphylocoque doré impose l'arrêt immédiat de l'antibiotique utilisé jusqu'àlors, et son remplacement par l'érythromycine ; celle-ci n'est pas forcément efficace dans la maladie causale, mais elle va permettre d'enrayer le syndrome et d'éviter son évolution si rapide vers le collapsus irréversible.

La prudence voudrait qu'avant d'entreprendreun traitement antibiotique, on recherche un éventuel staphylocoque doré dans le rhinopharynx dumaladeà traiter, et qu'on en établisse l'antibiogramme. En cas de résistance, mieux vaut renoncer à cet antibiotique qui détruira la flore gram-négative, laissant alors le champ libre à la pullulation du staphylocoque résistant.

En pratique, ces examens préventifs n'ont que peu de valeur et le caractère pathogène des germes isolés est difficile à établir; de plus, il n'y a guère de différence, bactériologiquement parlant, entre les malades qui feront un syndrome cholériforme , et ceux qui n'en feront pas.

Restent quelques règles d'or, trop souvent méconnues, de l'antibiothérapie, à appliquer ici plus encore que dans d'autres cas :

- N'utiliser les antibiotiques, en particulier les cyclines, que lorsque ce type de médicament est indispensable ;

- Ne les utiliser qu'aux doses usuelles, encore que des accidents aient pu survenir après des doses faibles;

- Surveiller attentivement le malade, surtout au début, et surtout s'il existe une atteinte digestive, une colite par exemple ;

- Prescrire pendant le traitement un régime pauvre en viande, riche en lait, glucides, vitamines B.

-oCo-

VI - CONCLUSIONS

I - A l'occasion d'un nouveau cas de syndrome cholériforme post-opératoire gravissime mais non mortel, survenu chez une femme gastrectomisée pour néo et soumise aux antibiotiques (pénicilline, streptomycine), nous avons repris l'ensemble du problème étio-pathogénique de ce type d'accident.

II - La diarrhée grave a été décrite dans la maladie post-opératoire dès le début du siècle, c'est à dire bien avant l'ère antibiotique. Mais cette manifestation s'est nettement multipliée depuis l'emploi quasi-systématique de la mycothérapie. Les antibiotiques semblent donc constituer un facteur favorisant, en particulier s'il s'agit de cyclines, auréomycine, terramycine, d'administration buccale. Mais des syndromes cholériformes ont pu apparaitre après pénicilline et streptomycine parentérales. L'antibiotique n'est donc pas seul en cause.

III - Dans la grande majorité des cas de syndrome cholériforme, il a été possible d'incriminer un staphylocoque doré pathogène, à coagulase positive, libérant une entérotoxine; très exceptionnellement on n' a isolé qu'un Coli.

IV - Le syndrome cholériforme peut apparaitre aussi bien au cours d'affections médicales que dans les suites d'intervention. Le stress opératoire, en particulier en chirurgie digestive, parait un facteur nettement favorisant.

V - Disparition de la flore intestinale normale, exaltation, pullutation et virulence accrue des souches de staphylocoque doré à coagulase positive, réalisant, par l'entérotoxine libérée, un syndrome neurotoxique comparable à celui de l'intoxication staphylococcique alimentaire, mais plus grave parce que s'entretenant de lui-même, telles sont les étapes pathogéniques actuellement admises à l'origine du syndrome cholériforme.

VI - Le traitement du syndrome cholériforme constitué comporte :

- Du point de vue symptomatique, le remplacement calculé des liquides et électrolytes perdus ;

- Du point de vue étiologique, la supression de l'antibiotique en cours, l'administration d'érythromycine associée aux agents biologiques de reconstitution de la flore intestinale détruite.

VII - Devant la gravité et la relative fréquence des syndromes cholériformes post-opératoires graves, la plus grande prudence s'impose dans le choix des indications et de la posologie des antibiotiques, comme dans la surveillance des malades traités.

-o-o-o-o-o-o-

Vu, le Président de Thèse
Professeur R. FASQUELLE

Vu, le Doyen de la Faculté
Professeur L. BINET.

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
J. SARRAILH.

VII. Bibliographie

Y. BOQUIEN
G. ALLIOT
Troubles digestifs provoqués par les antibiotiques. Etage sous-mésocolique. Etude clinique et thérapeutique.
Journées Gastro-Entérol. Fr. pages 132-151 oct. 1955

M. BUTTIAUX
A. TACQUET
B. GAUDIER
Bactériologie des troubles provoqués par les antibiotiques
Journées Gastro-Entérol. Fr. Paris 24 oct 1955

CHALNOT
GILLE
Le syndrome cholériforme en chirurgie digestive
Presse Méd. LXV pages 1433-1437 7 sept 1957

A. CORNET
Troubles digestifs provoqués par les antibiotiques dans l'étage sus-mésocolique (oesophage, estomac, duodénum). Clinique et thérapeutique
Journ. Gastro-Entérol. Fr. Paris 24 oct 1955

CH. DEBRAY
J. CAROLI
Comment prévenir et traiter les accidents intestinaux des antibiotiques
Confront. Thérap. In Presse Méd. LXIV pages 703-704 avril 1956

G. DES MESNARDS
Syndromes cholériformes graves post-opératoires
Entretiens de Bichat Tome Chirurgie 1954

G. DES MESNARDS
P. DE TRAVERSE
BESSON
BOUTELOUP
BOGGIO
SOUPLET
Syndromes cholériformes graves post-opératoires
Arch. Mal. app. dig. XLIII pages 731-746 juin 1954

DIXON
WEISMANN
Acute pseudomembranous enteritis or enterocolitis. A complication following intestinal surgery
Surg. Clin. North Am. XXVIII page 999 1948

CH. W. FAILIE
R.E. KENDALL
Fatal staphylococcus enteritis following penicillin and streptomycin therapy
Journ. Am. Med. Assoc. CLIII pages 90-94
12 sept 1953

FASQUELLE
Biologie du staphylocoque
Assises Nat. Méd. sur les Staphylococcies
Paris 23 janvier 1955

FERRY
HUGHIER
SOUPAULT
SYLVAIN BLONDIN
QUENU R. MONOD
Diarrhées graves consécutives à l'usage des antibiotiques
Mém. Acad. Chir. LXXXII pages 1051-1058 1956
(discussion)

FOWLER
Post-operative staphylococcal enterocolitis during antibiotic therapy
Brit. Med. Journ. no 4925 page 1313 1955

HELMER
Die akute postoperative Enterokolitis
Wien. Klin. Woch. LXVI page 120 1954

HILSABECK
DIXON
Treatment of acute post-operative pseudomembranous enterocolitis
Am. Journ. Surg. LXXXIV page 114 1952

K.A. HULTBORN
Entérocolite aiguë post-opératoire
Acta Chir. Scand. CXI pages 29-44 31 mai 1956

M. JANBON
L. BERTRAND
J. ROUX
J. SALVAING
R. LEBAUGE
Surinfection Staphylococcique de l'intestin et accidents cholériformes de la terramycine
Bull. Acad. Nat. Méd. CXXXVI 1952
Syndrome cholériforme de la terramycine
Montpellier Méd. page 300 mai 1952
Exaltation staphylococcique par la terramycine
Bull. Acad. Méd. CXXXVI pages 59-60 29 janv 1952

M. JANBON
L. BERTRAND
D. BRUNEL
et collab.
Syndrome cholériforme à E.coli 111 B4. Rôle déclanchant de l'oxytétracycline
Réun. Lyonn. Pédiatrie 27 mai 1956

JONASSEN
FIERST
CINCOTTI
Management of postoperative pseudomembranous enterocolitis with shock. Report of a case with recovery
New Engl. Journ. Med. CCLII page 792 1955

Cl. LAUNAY F. VERLIAC F. DE PAILLERETS	Entérocolite cholériforme staphylococcique après ingestion de sulfamides Presse Méd. LXV page 1037 1er juin 1957
V. DE LAVERGNE F. HEUILLY J.C. BURDIN	Au sujet des syndromes cholériformes post-mycothérapiques, dûs au staphylocoque entérotoxique Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris pages 313-317 11 mars 1955 Syndromes cholériformes à W. perfringes Soc. Méd. Nancy 6 janvier 1958
P. LUNDSGAARD-HANSEN A. SENN	Diarrhée par entérite staphylococcique consécutive au traitement par tétracycline intraveineuse, Schw. Med. Woch. LXXXIX pages 985-987 1959
PENNER BERNHEIM DRUCKERMAN	Acute post-operative enterocolitis Arch. of Path. XXVII page 966 1939 Gastro-enterol XI page 478 1948 Proc. Staff Mayo Clin. XXIX page 342 1954 Surg. Gyn. Obst. XCVIII page 546 1954
J.R. PETTET E.S. JUDD W.H. DEARING	Clinical study of patients prepared for intestinal surgery with neomycin-oxytetracycline and with neomycin Proc. Staff. Meet. Mayo Clin. XXX pages 371-380 24 août 1955
A. SENN P. LUNDSGAARD-HANSEN	Le problème de l'entérite provoquée par microcoques (staphylocoques) après administration d'antibiotiques; prophylaxie et traitement, en particulier par un nouvel antibiotique, la Rovamycine Helv. Med. Acta XXIII pages 1-47 mars 1956
G.S. SPEARE	Staphylococcus pseudo-membranous enterocolitis Am. Journ. Surg. LXXXVIII pages 523-534 oct 1954
R.B. TURNBULL	Clinical recognition of postoperative micrococcic (staphylococcic) enteritis Journ. Am. Med. Assoc. CLXIV pages 756-761 15 juin 1957
A. VARAY	Les entérites à staphylocoques, complication des traitements d'antibiotiques Presse Méd. LXII pages 440-441 20 mars 1954

DE VERNEJOUL
GASTAUD
LOMBRAGE
Le syndrome cholériforme post-opératoire
Annales de Chir. pages 1063-1073 1956

WAKEFIELD
SOMMERS
Fatal membranous staphylococcal enteritis in surgical patients
Annals of Surg. CXXXVIII page 249 1953

E. WILLIAMS
PULLAN
Necrotizing enteritis following gastric surgery
Lancet II pages 1013-1018 14 mars 1953

E. WILLIAMS
Staphylococcal pseudomembranous enterocolitis complicating treatment with aureomycin
Lancet II pages 999-1000 13 novembre 1954

- TABLE DES MATIERES -

Pages

I. Introduction 1

II. Historique 5

III. Observation 8

IV. Discussion pathogénique 13

V. Déductions pratiques 32

VI. Conclusions 37

VII Bibliographie. 39

-o-o-o-o-o-

AGEMP
POLYCOPIE
8, rue Dante
PARIS-V^e
Téléphone : ODÉon 58-90